



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11322577 A**(43) Date of publication of application: **24.11.99**

(51) Int. Cl.

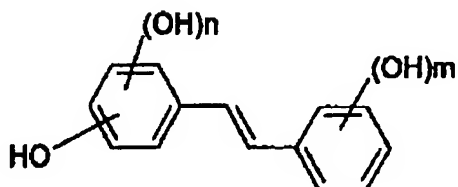
**A61K 7/48****A61K 7/00****A61K 31/07**(21) Application number: **11101857**(22) Date of filing: **08.04.99**(30) Priority: **10.04.98 FR 98 9804571**(71) Applicant: **L'OREAL SA**(72) Inventor: **BRETON LIONEL  
LIVIERO CHRISTEL  
FAGOT DOMINIQUE**(54) **USE OF AT LEAST ONE KIND OF  
HYDROXYSTILBENE IN TONICIZING  
COMPOSITION**

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an agent capable of stimulating collagen synthesis in order to maintain smooth skin having tensility by including a hydroxystilbene therein.

SOLUTION: This composition contains at least one kind of hydroxystilbene compound represented by the formula [(n) is 0-4; (m) is 0-5], e.g. 3,4',5-trihydroxystilbene, i.e., resveratrol] in an amount of preferably 0.001-10%, more preferably 0.005-5% based on the total weight of the composition. Furthermore, an adjuvant customarily used in the cosmetic and dermatological fields, e.g. a hydrophilic or a lipophilic gelling agent, a hydrophilic or a lipophilic activator, a preservative, an antioxidant, a solvent, a perfume, a filler, a screening agent, a pigment, a chelating agent, an odor absorbent or a colorant may be contained in the composition.





(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322577

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>  
A 6 1 K 7/48  
7/00  
31/07

識別記号

F I  
A 6 1 K 7/48  
7/00  
31/07

C

審査請求 有 請求項の数26 OL (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平11-101857

(22) 出願日 平成11年(1999) 4 月 8 日

(31) 優先権主張番号 9 8 0 4 5 7 1

(32) 優先日 1998年 4 月10日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 391023932

ロレアル

LOREAL

フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14

(72) 発明者 リヨネル プルトン

フランス国 78000 ヴェルサイユ, リ

ュ ドゥ サトリ, 14

(72) 発明者 クリステル リヴィエロ

フランス国 75017 パリ, リュ ジャ

クモン, 10

(72) 発明者 ドミニク ファゴ

フランス国 75020 パリ, リュ リュ

シアン エ サシャ ギトリ, 1

(74) 代理人 弁理士 園田 吉隆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 緊張化組成物における少なくとも1種のヒドロキシスチルベン用途

(57) 【要約】

【課題】 滑らかで張りのある皮膚の維持のため、コラーゲン合成を刺激する薬剤及びそれらを含む組成物を提供する。

【解決手段】 ヒドロキシスチルベンを薬剤として使用するか、化粧品的に許容可能な媒体中に含有せしめて化粧品用組成物とする。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、コラーゲン合成を刺激する薬剤。

【請求項2】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、真皮の線維芽細胞の増殖を刺激する薬剤。

【請求項3】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、細胞外マトリックスのプロテアーゼの発現を阻害する薬剤。

【請求項4】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、メタロプロテイナーゼの発現を阻害する薬剤。

【請求項5】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、タイプ1のメタロプロテイナーゼの発現を阻害する薬剤。

【請求項6】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、皮膚加齢の徴候を予防的又は治療的に処置する薬剤。

【請求項7】 皮膚のたるみ及び／又はシワを予防的又は治療的に処置する請求項6に記載の薬剤。

【請求項8】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、皮膚の緊張を刺激する薬剤。

【請求項9】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、皮膚の滑らかさ及び／又は皮膚の収斂性を促進させる薬剤。

【請求項10】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、皮膚における更年期の影響に抗するための薬剤。

【請求項11】 組成物又は組成物の調製に使用され、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、コラーゲン及び／又は真皮の線維芽細胞における更年期の影響に抗するための薬剤。

【請求項12】 組成物が皮膚及び／又は粘膜への局所適用に使用されるものであることを特徴とする請求項1ないし11のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項13】 ヒドロキシステルベンが：4'-ヒドロキシステルベン、2', 4'-ジヒドロキシステルベン、3', 4'-ジヒドロキシステルベン、4, 4'-ジヒドロキシステルベン、2', 4', 4-トリヒドロキシステルベン、3', 4', 4-トリヒドロキシステルベン、2, 4, 4'-トリヒドロキシステルベン、

3, 4, 4'-トリヒドロキシステルベン、3, 4', 5-トリヒドロキシステルベン、2', 3, 4-トリヒドロキシステルベン、2, 3', 4-トリヒドロキシステルベン、2', 2, 4'-トリヒドロキシステルベン、2, 4, 4', 5-テトラヒドロキシステルベン、2', 3, 4', 5-テトラヒドロキシステルベン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシステルベン、3, 3', 4', 5-テトラヒドロキシステルベン、2, 3', 4, 4'-テトラヒドロキシステルベン、3, 3', 4, 4'-テトラヒドロキシステルベン、3, 3', 4', 5, 5'-ペンタヒドロキシステルベン、2, 2', 4, 4', 6-ペンタヒドロキシステルベン、2, 3', 4, 4', 6-ペンタヒドロキシステルベン、2, 2', 4, 4', 6, 6'-ヘキサヒドロキシステルベン、から選択されることを特徴とする請求項1ないし12のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項14】 ヒドロキシステルベンが3, 4', 5-トリヒドロキシステルベンすなわちリスベラトロールであることを特徴とする請求項1ないし13のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項15】 ヒドロキシステルベンが、組成物の全重量に対して0.001%~10%の範囲の量で存在することを特徴とする請求項1ないし14のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項16】 ヒドロキシステルベンが、組成物の全重量に対して0.005%~5%の範囲の量で存在することを特徴とする請求項15に記載の薬剤。

【請求項17】 化粧品的に許容可能な媒体中に、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有してなる、皮膚加齢の徴候を予防的又は治療的に処置する化粧品組成物。

【請求項18】 皮膚のたるみ及び／又はシワを予防的又は治療的に処置する請求項17に記載の化粧品組成物。

【請求項19】 化粧品的に許容可能な媒体中に、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有する、緊張化粧品組成物。

【請求項20】 化粧品的に許容可能な媒体中に、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有する、皮膚を滑らかにする化粧品組成物。

【請求項21】 化粧品的に許容可能な媒体中に、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有する、皮膚を収斂させるための化粧品組成物。

【請求項22】 化粧品的に許容可能な媒体中に、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有効量含有する、コラーゲン合成及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激、及び／又は細胞外マトリックスのプロテアーゼの発現を阻害する化粧品組成物。

【請求項23】 化粧品的に許容可能な媒体中に、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシステルベンを有

効量含有する、皮膚に対する更年期の影響に抗するための化粧品組成物。

【請求項24】 ヒドロキシシチルベンガリスベラトロールであることを特徴とする請求項17ないし23のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項25】 ヒドロキシシチルベンが組成物の全重量に対して0.001%~10%の範囲の量で存在していることを特徴とする請求項17ないし24のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項26】 ヒドロキシシチルベンが組成物の全重量に対して0.005%~5%の範囲の量で存在していることを特徴とする請求項25に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、少なくとも1種のヒドロキシシチルベン（toning）組成物自体又は該組成物の調製への用途に関する。特に、本発明の組成物は、真皮の線維芽細胞の増殖を刺激、及び／又はコラーゲンの合成を刺激することによる皮膚及び／又は粘膜の再構成を刺激することを意図したものである。また、本発明の主題は少なくとも1種のヒドロキシシチルベンを含有する緊張化組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ヒトの皮膚は、2つの区画、すなわち、表層区画である表皮と深層区画である真皮からなる。天然のヒトの表皮は主として3種類の細胞：大部分を占めるケラチノサイト、メラニン細胞及びランゲルハンス細胞からなる。これらの細胞タイプの各々は、それぞれその特定の機能により、皮膚が身体において担う必須の役割に寄与している。

【0003】真皮は表皮に対するしっかりとした支持部となっている。真皮は表皮の栄養因子でもある。真皮は、主として線維芽細胞と細胞外マトリックスとからなり、細胞外マトリックスは、特に膠原線維、エラスチン及び種々の糖タンパク質等の種々の細胞外タンパク質から構成されている。これら全ての細胞外成分は線維芽細胞によって合成される。さらに、白血球、肥満細胞又は組織マクロファージ（tissue macrophage）もまた真皮内部に存在する。最後に、真皮は血管と神経線維も含んでいる。

【0004】線維芽細胞は、細胞外マトリックスのタンパク質（プロテオグリカン、膠原線維及び他の構造糖タンパク質）の合成に活性があるため、真皮という構造体を構成する主たる担い手である。膠原線維により真皮に対して堅牢性が付与されている。それらはかなりの耐性を有するものであるが、一般的にコラーゲナーゼと称されるある種の酵素に敏感である。真皮において、膠原線維は互いに堅固に結合した原線維からなり、よって10以上の異なった種類の構造を形成している。真皮の構造は、多くは束ねられた膠原線維のからみ合いによる。膠

原線維は皮膚の緊張性（tonicity）又は張りに寄与する。

【0005】膠原線維は規則的に再生されているが、この再生度は年齢と共に減少し、年齢が特に真皮の厚みが低減する原因となっている。また、外的要因、例えば紫外線やタバコが皮膚やそのコラーゲンレベルに影響を与えることも知られている。しかしながら、様々な要因が膠原線維の劣化を引起し、皮膚及び／又は粘膜の構造及び／又は収縮度（firmness）において予期されるあらゆる結果を伴う。

【0006】非常に耐性があるが、膠原線維はコラーゲナーゼと称されるある種の酵素に敏感である。膠原線維の劣化により、たるみやシワのある外観の皮膚になるが、皮膚は滑らかで引き締まっているように見えることが好ましいとされているので、人々は常にこれらに抵抗しようとしている。コラーゲナーゼは、それ自体タンパク質分解酵素の一種（エンドプロテアーゼ）であり、活性部位において3つのシステイン残基及びメチオニンと配位結合する亜鉛原子を有し、中性のpHで基底層及び細胞外マトリックスの高分子成分（コラーゲン、エラスチン等）を分解する、メタロプロテイナーゼ（MMPs）と称される酵素分類に属する。これらの酵素は生物界に非常に広く分布しているが、通常の生理学的状態、例えば器官の成長中及び組織の再生中においては、微弱な発現しかない。

【0007】メタロプロテイナーゼ属は、基質特異性及び構造に関する類似点に基づく、いくつかの明確に定まったグループからなる【ヴェスナー・ジェイ・エフ（Woessner J.F.）、Faseb Journal、第5巻、1991、2145頁を参照】。これらのグループとしては、原線維コラーゲンを分解するコラーゲナーゼ（MMP-1すなわち間質コラーゲナーゼ、MMP-8すなわち好中球コラーゲナーゼ、MMP-13すなわちコラーゲナーゼ3）、コラーゲンタイプIV又は任意の形態の変性コラーゲンを分解するゼラチナーゼ[MMP-2すなわちゼラチナーゼA（72kDa）、MMP-9すなわちゼラチナーゼB（92kDa）、広範囲の活性スペクトルが細胞外マトリックスタンパク質、例えば糖タンパク質（フィブロネクチン、ラミニン）、プロテオグリカン等に作用するストロメラインシ（MMP-3）]、又は膜メタロプロテイナーゼを挙げることができる。長期にわたって紫外線、特にUVA及び／又はUVBにさらされると、コラーゲナーゼ、特にMMP-1の発現が刺激されるという影響が出てくる。これが、皮膚加齢を光誘発させる一つの要素となっている。

【0008】さらに、更年期又は閉経期における真皮に関する主な変化は、コラーゲンレベル及び真皮の厚みが減少することである。この結果、閉経期の女性の皮膚の厚みは減少する。よって、女性は、「乾燥肌」になったり、突張感を感じたり、表面の細かいシワが顕著に増加

したり、またコジワが見られるようになるといったことを経験する。皮膚は荒れた外観の感触を呈するようになる。最後に、皮膚の柔軟性も失われる。

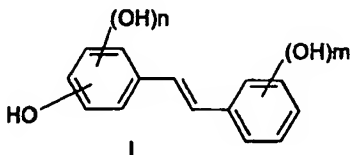
【0009】閉経期以降、女性においては、徐々にコラーゲン量が失われ、閉経期以降最初の5年間で全体の30%も失われることが証明されている。よって、皮膚における膠原線維の存在の重要性並びにその存在を維持もしくは補強することの重要性が理解される。よって、皮膚中のコラーゲンレベルの維持、及び／又は滑らかで引き締まった外観の皮膚の維持に効果を及ぼす生成物を入手可能とすることが重要である。

【0010】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】この点に関し、本出願人は、驚くべきことに、また予期しないことに、ヒドロキシシチルベン類が、コラーゲンの合成を刺激、及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激、及び／又は細胞外マトリックスのプロテアーゼ、特にメタロプロテイナーゼ、中でもタイプ1のメタロプロテイナーゼの発現を阻害する特性を有していることを見出した。

【0011】ヒドロキシシチルベン類は、次の一般式I:

【化1】



(上式I中、nは0～4の整数であり、mは0～5の整数である)に相当する化合物である。これらの化合物は、シス又はトランス形をとってもよい。本発明において、ヒドロキシシチルベンという用語は、式Iの化合物とそれらのヒドロキシアシル化誘導体の双方を含むものである。ヒドロキシシチルベンは、種子植物科の植物中に、特にブドウの木 (grapevine) に天然の状態で存在する化合物である。このような化合物、例えばリスベラトロールはブドウ及びワイン中に見出される。

【0012】従来の技術においては、ヒドロキシシチルベンは、とりわけ色素脱失剤 (JP87-192040) として、血管拡張剤 (EP96-830517) として、種々の心臓疾患の治療 (CA2187990) において、突然変異及び発癌阻害剤 (JP06024967) として、抗血栓症剤 (JP05016413) として使用されるか、又は酸化防止剤として開示されている。

【0013】これらの化合物の中でもリスベラトロールすなわち3, 5, 4'-トリヒドロキシシチルベンは、主としてブドウの皮又はワイン中に存在している天然の化合物であるという理由から、上述した活性について特

に研究されている。この点については、この化合物及びヒドロキシシチルベン類に関する技術の状況を完全に要約したSoleasらのレビュー (Clinical Biochemistry, 第30巻、第2号、91-113頁、1997) を参考にすることができる。しかしながら、コラーゲンの合成を刺激、及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激、及び／又は細胞外マトリックスのプロテアーゼの発現を阻害するヒドロキシシチルベン類の能力については、今日まで何ら開示されていない。

【0014】よって、本発明の主題は、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシシチルベンを有効量、組成物又は組成物の調製に使用することに関し、このヒドロキシシチルベン又は組成物はコラーゲンの合成及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激し、及び／又は細胞外マトリックスのプロテアーゼ、特にメタロプロテイナーゼ、中でもタイプ1のメタロプロテイナーゼの発現を阻害することを意図したものである。

【0015】ヒドロキシシチルベン類としては、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-、ヘキサ-、ヘプタ-、オクト-又はノナヒドロキシシチルベン、又はそれらのヒドロキシアシル化誘導体を挙げることができる。

【0016】本発明において、ヒドロキシシチルベンは単独で又は任意の種類の混合物の形態で使用してもよく、また天然又は合成由来のものであってもよい。本発明で使用可能なヒドロキシシチルベンは：4'-ヒドロキシシチルベン、2', 4'-ジヒドロキシシチルベン、3', 4'-ジヒドロキシシチルベン、4, 4'-ジヒドロキシシチルベン、2', 4', 4-トリヒドロキシシチルベン、3', 4', 4-トリヒドロキシシチルベン、2, 4, 4'-トリヒドロキシシチルベン、3, 4, 4'-トリヒドロキシシチルベン、3, 4', 5-トリヒドロキシシチルベン、2', 3, 4-トリヒドロキシシチルベン、2, 3', 4-トリヒドロキシシチルベン、2', 2, 4'-トリヒドロキシシチルベン、2, 4, 4', 5-テトラヒドロキシシチルベン、2', 3, 4', 5-テトラヒドロキシシチルベン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシシチルベン、3, 3', 4', 5-テトラヒドロキシシチルベン、2, 3', 4, 4'-テトラヒドロキシシチルベン、3, 3', 4, 4'-テトラヒドロキシシチルベン、3, 3', 4', 5, 5'-ペンタヒドロキシシチルベン、2, 2', 4, 4', 6-ペンタヒドロキシシチルベン、2, 3', 4, 4', 6-ペンタヒドロキシシチルベン、2, 2', 4, 4', 6, 6'-ヘキサヒドロキシシチルベン、から選択される。好ましくは、3, 4', 5-トリヒドロキシシチルベンすなわちリスベラトロールが本発明において使用される。特に、本発明においてはヒドロキシシチルベン又はそれを含有する組成物は、皮膚への局所適用用として使用される。

【0017】上でみたように、コラーゲンは、真皮の堅さ、よって皮膚及び／又は粘膜の収斂度に関与しており、線維芽細胞により真皮の細胞外マトリックスのタンパク質、特にコラーゲンが合成される。このため、本発明の側面の一つは、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量、組成物又は組成物の調製に使用することを提案するものであり、該ヒドロキシルベン又は組成物は、皮膚加齢の徴候を予防的又は治療的に処置し、特に皮膚のたるみ及び／又はシワを予防的又は治療的に処置することを意図したものである。好ましくは、ヒドロキシルベン又は組成物は、皮膚加齢の徴候を低減させ、特に皮膚のたるみ及び／又はシワを低減させることを意図したものである。

【0018】本発明の他の側面は、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量、組成物又は組成物の調製に使用することを提案するものであり、該ヒドロキシルベン又は組成物は、皮膚の緊張を刺激することを意図したものである。また他の側面において、本発明の主題は、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量、組成物又は組成物の調製に使用することであり、該ヒドロキシルベン又は組成物は、皮膚の滑らかさ及び／又は皮膚の収斂性を促進させることを意図したものである。

【0019】さらに他の側面において、本発明の主題は、活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量、組成物又は組成物の調製に使用することであり、該ヒドロキシルベン又は組成物は、皮膚に対する閉経期又は更年期の影響、特にコラーゲンに対する閉経期又は更年期の影響に抗することを意図したものである。

【0020】本発明で使用可能なヒドロキシルベンの量が所望する効果に依存することは明らかであるが、コラーゲンの合成及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激、及び／又は細胞外マトリックスのプロテアーゼの発現を阻害するのに効果的な量でなくてはならない。例えば、本発明で使用可能なヒドロキシルベン量は、組成物の全重量に対して0.001%~10%、好ましくは0.005%~5%の範囲とされる。

【0021】組成物は好ましくは化粧品用又は皮膚科学用、有利には化粧品用として使用されるものである。

【0022】加えて、本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体に活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量含有する、皮膚加齢の徴候を予防的又は治療的に処置し、特に皮膚のたるみ及び／又はシワを予防的又は治療的に処置することを意図した化粧品組成物にある。好ましくは、組成物は皮膚加齢の徴候を低減させ、特に皮膚のたるみ及び／又はシワを低減させることを意図したものである。

【0023】さらに本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体に活性成分として少なくとも1種のヒドロキシ

シルベンを有効量含有する、緊張化粧品組成物にある。

【0024】またさらに本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体に活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量含有する、皮膚を滑らかにし、及び／又は皮膚を収斂させるための化粧品組成物にある。

【0025】また本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体に活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量含有する、コラーゲンの合成及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激、及び／又は細胞外マトリックスのプロテアーゼの発現を阻害するための化粧品組成物にある。

【0026】最後に本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体に活性成分として少なくとも1種のヒドロキシルベンを有効量含有する、皮膚に対する閉経期又は更年期の影響、特にコラーゲン及び／又は線維芽細胞に対する閉経期又は更年期の影響に抗するための化粧品組成物にある。

【0027】本発明の組成物において、ヒドロキシルベンは組成物の全重量に対して0.001%~10%、好ましくは0.005%~5%の範囲の量で存在する。

【0028】化粧品的に許容可能な媒体とは、皮膚、粘膜、爪及び毛髪と融和性のある媒体を意味すると理解されるものである。

【0029】本発明の化粧品用組成物が化粧品的に許容可能なキャリア（媒体）を含有可能であることは明らかであり、局所適用に対して通常使用される任意のガレノス形態、特に水性、水性-アルコール又は油性の溶液、水中油型又は油中水型又は複エマルジョン、水性又は油性のゲル、液状、ペースト状又は固体状の無水生成物、ポリマー微小（ナノ）粒子、例えばナノスフェア及びナノカプセル、より好ましくはイオン性及び／又は非イオン性の脂質小胞体であってよい小球体を使用して水相に油を分散させた分散液の形態で提供することができる。

【0030】この組成物は、多かれ少なかれ流動的なものであってよく、白色又は有色のクリーム、軟膏、ミルク、ローション、漿液、ペースト、フォームの外観を有するものであってもよい。また、任意にエアゾールの形態で皮膚に適用してもよい。さらに、固体状の形態、例えば棒状の形態であってもよい。またさらに、トリートメント用品、クレンジング用品、メイクアップ用品又は単なる脱臭用品として使用することもできる。

【0031】また、知られている方法で、本発明の組成物は、化粧品及び皮膚科学の分野で慣習的なアジュバント、例えば、親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の活性剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、スクリーン剤、顔料、キレート剤、臭気吸収剤及び着色物質をさらに含有してもよい。これら種々のア



ジュバントの量は、考慮される分野において従来より使用されている量、例えば、組成物の全重量に対して 0.01%~20%である。これらのアジュバントは、その性質に応じて、脂肪相、水相、脂質小胞体及び／又はナノ粒子中に取り込まれる。

【0032】本発明の組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して 5重量%~80重量%、好ましくは 5重量%~50重量%である。エマルションの形態の組成物に使用される油、乳化剤及び共乳化剤は、考慮される分野で従来より使用されているものから選択される。乳化剤及び共乳化剤は、組成物中に、組成物の全重量に対して 0.3重量%~30重量%、好ましくは 0.5重量%~20重量%の範囲の割合で存在する。

【0033】本発明で使用可能な油としては、鉱物性油、植物油（アプリコット油、ヒマワリ油）、動物性油、合成油、シリコン油及びフッ化油（ペルフルオロポリエーテル）を挙げることができる。また脂肪としては、脂肪アルコール（セチルアルコール）、脂肪酸、ロウ（ミツロウ）を使用することもできる。

【0034】本発明で使用可能な乳化剤及び共乳化剤としては、例えば、ポリエチレングリコールと脂肪酸のエステル、例えば PEG-40 ステアラート、PEG-100 ステアラート、ポリオールと脂肪酸のエステル、例えばステアリン酸グリセリル及びトリステアリン酸ソルビタンを挙げることができる。

【0035】親水性のゲル化剤としては、特に、カルボキシビニルポリマー類（カーボマー：carbomer）、アクリルコポリマー類、例えばアクリラート／アクリル酸アルキルのコポリマー類、ポリアクリルアミド類、多糖類、天然ガム類及びクレール類を挙げることができ、また、親油性のゲル化剤としては、変性クレール類、例えばベントーン類、脂肪酸の金属塩、疎水性シリカ及びポリエチレンを挙げることができる。

【0036】組成物は、他の親水性の活性剤、例えば、タンパク質又はタンパク質の加水分解物、アミノ酸、ポリオール、尿素、アラントイン、糖類及び糖類誘導体、水溶性ビタミン類、植物抽出物及びヒドロキシ酸を含有してもよい。親油性の活性剤としては、レチノール（ビタミン A）及びその誘導体、トコフェロール（ビタミン E）及びその誘導体、必須脂肪酸、セラミド類、精油、サリチル酸及びその誘導体を使用することができる。

【0037】また、

- 植物ホルモン；
- OH基捕捉剤、例えばジメチルスルホキシド；
- 塩素チャンネルオープナー；
- 例えばアヤメ科、バラ科又は大豆の植物抽出物で、イソフラボンを含有し得るか、又は含有しない抽出物；
- 特に細菌抽出物を含む微生物抽出物、例えば非光合成糸状菌のもの；

から選択される化合物を、本発明で使用されるヒドロキシスチルベンと組合せて使用することもできる。

【0038】さらに、上述の列举に、他の化合物、例えばリン脂質、例えばレシチン、リノール酸及びリノレン酸、サリチル酸及び仏国特許第 2581542 号に記載されている誘導体、例えばベンゼン環の 5 位に 2~12 の炭素原子を有するアルカノイル基を担持するサリチル酸誘導体、ヒドロキシカルボン酸又はケトカルボン酸及びそれらのエステル類、ラクトン及びその相当塩類、カロテノイド、エイコサテトラエン酸及びエイコサトリエン酸又はそれらのエステル類及びアミド類、ビタミン D 及びその誘導体を加えることもできる。

【0039】本発明においては、とりわけ皮膚病の治療及び／又は防止を本質的に意図した他の活性剤と、少なくとも 1 種のヒドロキシスチルベンとを組合せることもできる。このような活性剤としては、例えば：

- 色素沈着を調節する薬剤、例えばコウジ酸又はヒドロキノン；
- 皮膚及び／又は粘膜への細菌付着を調節する薬剤、例えばハチミツ、特にアカシアのハチミツ、及び所定の糖誘導体；
- 角質溶解剤、例えば  $\alpha$ -及び  $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸、又は  $\beta$ -ケトカルボン酸、それらの塩類、アミド類又はエステル類、特に、ヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、及び一般には果実酸類、及び 5-n-オクタノイルサリチル酸；
- 抗フリーラジカル剤、例えば  $\alpha$ -トコフェロール及びそのエステル類、スーパーオキシドジスムターゼ、ある種の金属キレート剤又はアスコルビン酸及びそのエステル類；
- 抗フケ剤、例えばオクトピロックス又はジンクピリチオン；
- 抗さ瘡剤、例えば過酸化ベンゾイル；
- サブスタンス P、CGRP 又はブラジキニンのアンタゴニストもしくは NO-シンターゼインヒビター、又はナトリウムチャンネルインヒビター、敏感肌の治療に活性があり、特に組成物中に存在し得る刺激性化合物に対して抗刺激効果を有すると記載されている化合物等の物質；

を挙げることができる。

【0040】活性剤として、特に、保湿剤、例えばポリオール（例えばグリセリン）、ビタミン類（例えば D-パンテノール）、鎮静剤（アラントイン、ヤグルマソウ水）、UVA 及び UVB 遮蔽剤、艶消し剤【例えば、信越から KSG（登録商標）の名称で販売されている架橋したポリジメチルオルガノシロキサン】及びそれらの混合物を使用することもできる。

【0041】また、抗シワ活性剤、特に緊張化製品、例えば植物タンパク質及びその加水分解物、特に LSN 社からエレセリル（Eleseryl）（登録商標）の名称で販売

されている大豆タンパク抽出物、又はシラブ社 (Silab) からレダクチン (Reductine) (登録商標) の名称で販売されているオート麦誘導体をさらに添加することもできる。

【0042】皮膚がコラーゲン及び／又は線維芽細胞以外の他の多くの成分からなるため、本発明でヒドロキシステルベンを使用する場合に、同時に、これら他の成分、例えば脂質の合成を促進、及び／又は細胞質成分、例えばケラチノサイトの増殖を促進させることが有利である。よって、本発明の主題は、化粧品的に許容可能な媒体に、少なくとも1種のヒドロキシステルベンと、脂質の合成及び／又はケラチノサイトの増殖を刺激する少なくとも1種の他の生成物を含有する化粧品用組成物にある。

【0043】この点に関し、脂質合成を促進させる生成物として、植物ホルモン、例えばオーキシン、又は植物由来の化合物、例えばケイ皮酸、ケラチノサイトの増殖を刺激する生成物として、植物由来の化合物、例えばフロログシノールを挙げることができる。よって、本発明の組成物は、ヒドロキシステルベン、ケイ皮酸またはその誘導体及び／又は植物ホルモン、特に、インドール酢酸 (IAA)、4-クロロインドール-3-酢酸 (4-Cl-IAA)、フェニル酢酸 (PAA)、インドール-3-酢酸 (IBA)、2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2, 4-D)、 $\alpha$ -ナフタレン酢酸 ( $\alpha$ -NAA)、 $\beta$ -ナフトキシ酢酸、インドールエタノール (indoleethanol)、インドールアセトアルデヒド (indoleacetaldehyde) 及びインドールアセトニトリル (indoleacetonitrile) から選択されるオーキシン及び／又は植物性化合物、例えばフロログシノールをさらに含有してもよい。

【0044】もちろん、ヒドロキシステルベンを、コラーゲンの合成及び／又は真皮の線維芽細胞の増殖を刺激することを意図した化粧品用及び／又は製薬用組成物、特に皮膚科学的組成物の調製に使用することもできる。\*

#### \*【0045】

【実施例】本発明の他の特徴及び利点は、本発明を例証するものであって限定するものではない以下の実施例により明らかになるであろう。なお、本明細書中、以下又は上述において、特にそれ以外の定義を明記する場合を除いては、割合は重量パーセントである。

実施例1：コラーゲン合成におけるリスベラトロールの影響の試験

この試験は、正常なヒトの真皮の線維芽細胞培養体により新たに合成されたタンパク質に導入された放射性プロリンを測定することで行った。これら新たに合成されたタンパク質は主に膠原線維である。

【0046】線維芽細胞培養を、細胞培養の常套の方法に従い、すなわち重炭酸ナトリウム (1.87 mg/ml)、L-グルタミン (2 mM)、ペニシリン (50 IU/ml) 及び10%の牛胎児の血清 [ギブコ社 (Gibco)] を含むギブコ社から販売されているMEM/M199培地で行った。

【0047】テストにおいては、24ウェルプレートに80%の集密度で細胞培養を行った。10<sup>-4</sup> M濃度のリスベラトロールを、48時間、細胞と接触させて配した。トリチウム化プロリン [アメルシャム社 (Amersham) から販売されているL-[2, 3-<sup>3</sup>H] プロリン、33 mCi/ml] で24時間標識付けした。導入されたトリチウム化プロリン量を、テストの終わりに、フィルター上のタンパク質の酸性沈殿、及び液体シンチレーションカウントにより測定した。

【0048】リスベラトロールで処理していない細胞からなる対照と比較することにより、結果を評価した。コラーゲン合成を刺激することが知られている正の対照 (20 mg/mlのビタミンC) を参照としてテストに取り入れた。

【0049】このテストの結果を次の表に示す。

【表1】

処理	cpm	s. d.	%	p
未処理	22528	1918	100	-
リスベラトロール 1.25 $\mu$ M	27164	502	121	<0.01
リスベラトロール 5.00 $\mu$ M	25769	1112	114	<0.05
ビタミンC (参照用テスト)	36431	417	162	<0.01

cpm : 分毎の計測数

s. d. : 標準偏差

p : ダネット (Dunnett) 法に従い算出された信頼区間

【0050】これらの結果によると、リスベラトロール 50 はコラーゲンへのプロリンの導入をかなり刺激してお

り、よってタンパク質、特にコラーゲンの新合成 (neogenesis) に活性があることが示された。

【0051】実施例2：真皮の線維芽細胞の増殖におけるリスベラトロールの影響の試験

この試験は、正常なヒトの真皮の線維芽細胞培養体に導入された放射性チミジンを測定することで行った。線維芽細胞培養を、細胞培養の常套的方法に従い、すなわち重炭酸ナトリウム (1.87 mg/ml)、L-グルタミン (2 mM)、ペニシリン (50 IU/ml) 及び10%の牛胎児の血清 (ギブコ社) を含むギブコ社から販売されているMEM/M199培地で行った。

【0052】テストにおいては、24ウェルプレートに80%の集密度で細胞培養を行った。1.25  $\mu$ Mと5  $\mu$ M濃度のリスベラトロールを、48時間、細胞と接触\*

処理	cpm	s. d.	%	p
未処理	13649	1076	100	-
リスベラトロール 1.25 $\mu$ M	15055	831	110	<0.05
リスベラトロール 5.00 $\mu$ M	19229	1407	141	<0.01
20%のFCS (参照用テスト)	17186	1426	126	<0.05

cpm : 分毎の計測数

s. d. : 標準偏差

p : ダネット法に従い算出された信頼区間

【0055】実施例3：コラゲナーゼの発現におけるリスベラトロールの影響

間質コラゲナーゼの生成におけるリスベラトロールの影響をA2058細胞 [ヒトのメラノーマ由来のもの：テンプレトン・エヌ・エス (Templeton N.S.) ら、1990; Cancer Res., 50, 5431-5431] の培養モデルにおいて評価した。細胞を、2 mM濃度のアミノ酸、1 mM濃度のビルビン酸ナトリウム及び10%の木炭処理された子牛の血清を含有するフェノールレッドフリーのMEM培地でインキュベートした。ついで、24ウェルのマルチウェルプレートにおいて、ウェル毎に20000細胞密度で、それらを培養した。培養24時間後に、細胞をリス※

	リスベラトロール0.2 $\mu$ M	リスベラトロール2 $\mu$ M
阻害度%	14%	57%

これらの結果には、リスベラトロールがA2058細胞の間質コラゲナーゼの生成を低減し、これが用量依存性であることが示されている。

組成物1：トリートメント用クリーム

ミツロウ	1.50%
アプリコット核油	13.00%
香料	0.40%
リスベラトロール	1.00%

\*させて配した。トリチウム化チミジン (アメルシヤム社から販売されている [メチル-<sup>3</sup>H] チミジン、82 Ci/mmol) で24時間標識付けした。導入されたトリチウム化チミジン量を、テストの終わりに、フィルター上のタンパク質の酸性沈殿、及び液体シンチレーションカウントにより測定した。

【0053】リスベラトロールで処理していない細胞からなる対照と比較することにより、結果を評価した。コラーゲン合成を刺激することが知られている正の対照 (20%の牛胎児の血清) を参照としてテストに取り入れた。

【0054】このテストの結果を次の表に示す。

【表2】

※ベラトロールと接触させた。間質コラゲナーゼの生成は培養培地において96時間後に評価した。これはエリザキット [バイオトラックヒトMMP L (Biotrack human MMP L); アメルシヤム社製] を用いて行った。リスベラトロールを2  $\times 10^{-7}$  M及び2  $\times 10^{-6}$  M濃度でテストした。

【0056】結果を、対照、すなわちリスベラトロールが存在しない以外は同一の条件下で培養されたものと比較した間質コラゲナーゼの生成の低減度合いのパーセンテージとして表した。

【表3】

【0057】実施例4：本発明の組成物の具体例

これらの組成物は化粧品又は製薬の分野において一般的に使用される通常の技術により得られたものである。

(9)

特開平 11-322577

15

16

キサンタン	0.50%
シクロペンタジメチルシロキサン	5.00%
スクロースーモノージーバルミトステアラート	3.00%
セスキステアリン酸メチルグルコース (Methylglucose sesquistearate)	3.00%
ステアリン酸	1.00%
セチルアルコール	3.00%
防腐剤	0.30%
滅菌した脱塩水	全体を100%にする量

【0058】

10

組成物2: ボディ用オイル

流動ワセリン	47.99%
アプリコット核油	6.00%
香料	1.00%
リスベラトロール	0.50%
シクロペンタジメチルシロキサン	45.00%

【0059】

組成物3: メークアップ除去用ミルク

2-エチルヘキシルバルミタート	10.50%
シェアバターの液状留分	16.50%
防腐剤	0.30%
香料	0.15%
リスベラトロール	0.10%
水酸化ナトリウム	0.04%
カルボキシビニルポリマー	0.20%
滅菌した脱塩水	69.80%
セチルステアリングルコシドとセチル及びステア リルアルコールの混合物	2.50%

【0060】

組成物4: トリートメント用クリーム

ミツロウ	1.50%
アプリコット核油	13.00%
防腐剤	0.30%
香料	0.40%
トリエタノールアミン	0.17%
リスベラトロール	1.50%
$\beta$ -ナフトシキ酢酸	0.01%
2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸	0.01%
キサンタン	0.50%
シクロペンタジメチルシロキサン	5.00%
スクロースーモノージーバルミトステアラート	3.00%
セスキステアリン酸メチルグルコース	3.00%
ステアリン酸	1.00%
セチルアルコール	3.00%
滅菌した脱塩水	全体を100%にする量